

ZUR WIRKUNG
DES XYLAZIN AUF DAS MYOMETRIUM
DER RATTE ANTE PARTUM

Siegfried Aldenhoff

*Diss. München
1903*





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554009_0095

Aus der Gynäkologischen und Ambulatorischen Tierklinik
der Universität München
Lehrstuhl: Prof. Dr. M. Rüsse

ZUR WIRKUNG DES XYLAZIN AUF DAS MYOMETRIUM DER
RATTE ANTE PARTUM

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von
Siegfried Aldenhoff
aus
Bayreuth

München 1983

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan:	Prof. Dr. G. Terplan
Referent:	Prof. Dr. M. Rüsse
Korreferent:	Priv.Doiz. Dr.Dr. habil. H. Petry

Tag der Promotion: 29. Juli 1983

Meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
EINLEITUNG.....	2
LITERATUR.....	4
EIGENE UNTERSUCHUNGEN.....	15
Methodik.....	15
Ergebnisse.....	20
DISKUSSION.....	29
ZUSAMMENFASSUNG.....	38
SUMMARY.....	40
LITERATUR.....	42
LEBENS LAUF	

EINLEITUNG

Das Xylazin fand nach seiner Synthese 1962 rasch Beachtung, da es ein allgemein anwendbares und wegen der niedrigen Dosierung auch bei widersetzlichen Tieren einfach zu handhabendes Mittel zur Sedation und Analgesie zu sein schien. Bei der pharmakologischen und klinischen Erprobung zeigte sich jedoch, daß zwischen den einzelnen Tierarten große Unterschiede in der Empfindlichkeit, in Art und Dauer der Wirkung und hinsichtlich der Nebenwirkungen bestehen. Als alleiniges Mittel zur Sedation und Analgesie wird das Xylazin deshalb heute nur noch bei den Hauswiederkäuern und unter ihnen vornehmlich beim Rind angewendet.

Bei der Verwendung von Xylazin als Sedativum und Muskelrelaxans im Rahmen der rektalen gynäkologischen Untersuchung des Rindes wurden nach der Applikation Kontraktionen des Uterus festgestellt. Darüberhinaus beobachteten einige Autoren bei der Sedation hochgravider Tiere mit Xylazin vermehrt Frühgeburten. Da man jedoch aus den obengenannten Gründen beim Rind auch während der Gravidität nicht auf das Xylazin verzichten wollte, wurde allgemein empfohlen, bei Applikation im letzten Monat der Gravidität gleichzeitig ein Uterusrelaxans zu verabreichen.

Obgleich zahlreiche Arbeiten zur Erforschung der Wirkungsweise von Xylazin erschienen, liegen bisher keine Ergeb-

nisse zum Wirkungsmechanismus der Substanz am Myometrium vor.

Es ist Ziel der vorliegenden Arbeit, die Art der Wirkung des Xylazin auf das Myometrium am Beispiel der Ratte zu untersuchen.

LITERATUR

Das Präparat Xylazin wurde von BEHNER und Mitarbeitern (1962) im Rahmen von Entwicklungsarbeiten mit 1,3 Thiazinen synthetisiert. Es kam zunächst als Versuchspräparat BAY VA 1470 zur Erprobung und wurde später unter dem Handelsnamen Rompun^R registriert. Es handelt sich chemisch um das 2-(2,6-xylidino)-5,6-dihydro-4H-1,3-thiazin-HCl.

Die Base ist ein fast geschmackloses, farbloses kristallines Pulver vom Fp. 136 - 137,5°C, unlöslich in Wasser und Alkalien, löslich in verdünnten Säuren unter Salzbildung und in den meisten organischen Lösungsmitteln. Für die klinische Anwendung liegt es in Form des gut wasserlöslichen Hydrochlorids in 2%iger Lösung vor.

Die Empfindlichkeit der Haussäugetiere gegenüber Xylazin ist tierartlich sehr unterschiedlich (SAGNER et al., 1968; STEINER, 1980; GARCIA-VILLAR, 1981). Am stärksten reagiert das Rind, am wenigsten empfindlich ist das Schwein. Wildtiere sind im allgemeinen gegenüber Xylazin wesentlich unempfindlicher als Haustiere (BAUDITZ, 1972; SCHULZE et al., 1976 u.a.). Auch das Alter spielt eine Rolle. So fand ARBEITER (1972) beim Hund eine Verstärkung der Wirkung mit zunehmendem Alter. ARTMEIER (1972) beobachtete dasselbe bei Katzen und Meerschweinchen. Dagegen fanden ROSENBERGER et al. (1968), daß beim Rind die Empfindlichkeit gegenüber Xylazin mit dem Alter abnimmt.

Die Wirkung des Präparates auf den Uterus wurde von zahlreichen Autoren in vitro und in vivo untersucht. ROSENBERGER et al. (1968) machten im Rahmen einer umfassenden Untersuchung mit Xylazin Angaben über die Wirkung auf die Trächtigkeit beim Rind. Sie beobachteten an zehn Tieren im 8. und 9. Monat der Gravidität nach Xylazinapplikation in einer Dosis von 0,3 mg/kg KGW i.m. Spannungszustände der Gebärmutterwand sowie eine starke Bewegungsaktivität der Feten, die mehrere Minuten andauerte. Von diesen Tieren kalbten sieben, die sich bei der Behandlung zwischen dem 260. und dem 276. Tag der Gravidität befanden, innerhalb von 25 bis 62 Stunden post injectionem. Bei fünf von ihnen trat eine Nachgeburtsverhaltung auf. Drei der Tiere, denen Xylazin zwischen dem 240. und 258. Tag der Gravidität injiziert wurde, kalbten nach 17, 24 und 52 Tagen. Von ihnen zeigten zwei eine retentio secundinarum. Bis auf eine Zwillings-trächtigkeit waren alle Kälber voll lebensfähig.

Bei fünf im 7. und 8. Monat tragenden Kühen fanden dieselben Autoren bei Xylazindosierungen von 0,15 - 0,25 mg/kg KGW i.m. keine Störungen der Trächtigkeit und des Puerperiums. Bei 32 Tieren, die in früheren Graviditätsstadien mit Xylazin behandelt wurden, trat ebenfalls kein Abbruch der Trächtigkeit ein.

AHLERS et al. (1968) beobachteten bei Rindern bis zum 8. Monat der Gravidität nach Xylazinapplikation in Dosierungen bis 0,2 mg/kg KGW keine Komplikationen. Nach dem 270. Tag der Trächtigkeit kam es bei sechs von vierzehn Tieren

zu Frühgeburten, wobei alle Kälber lebten. In einem Fall trat eine Retentio secundinarum auf. Während der Frühgravidität stellten die Autoren bei einer Dosis von 0,05 mg/kg KGW, die sie bei starkem Pressen der Tiere zur Erleichterung der rektalen Untersuchung verabreichten, in den meisten Fällen Uteruskontraktionen fest. Der Verlauf der Trächtigkeit wurde dadurch nicht beeinflußt.

TREU (1970) beobachtete am Rind bei einer Xylazinapplikation von 0,2 mg/kg KGW ab dem 250. Tag der Trächtigkeit ebenfalls Frühgeburten und eine erhöhte Neigung zu Nachgeburtungsverhaltungen.

MITOLO und MINOIA (1975) untersuchten die Reaktion des Rinderuterus auf Xylazin in vitro und in vivo. Sie fanden in vitro an Myometriumstreifen, die während des Östrus, des Diöstrus und zwischen dem 4. und 8. Monat der Gravidität entnommen worden waren, bei Xylazinkonzentrationen zwischen 0,2 und 0,4 mg/l Nährlösung eine Erhöhung der Kontraktionsfrequenz und eine Zunahme des Uterustonius. Die Wirkung ähnelte der von Oxytocin, war aber schwächer. Die Sensibilität des Myometriums gegenüber Xylazin war in verschiedenen Bereichen des Uterus unterschiedlich, am größten im mittleren Drittel der Hörner sowie unter den Kotyledonen. Bei Applikation von Noradrenalin beobachteten die Autoren dagegen eine Hemmung der Myometriumkontraktionen. Aus den unterschiedlichen Reaktionen des Myometriums auf Xylazin und Noradrenalin schlossen sie, daß die Wirkung des Xylazin hier nicht auf seine α -sympathicomimetischen Eigenschaften zurückzuführen ist.

Am lebenden Tier beobachteten dieselben Autoren bei Applikation von Xylazin in einer Dosis von 1,5 ml/100 kg KGW (0,3ml/kg) im 8. und 9. Monat der Gravidität Frühgeburten. Sie machten keine Angaben über das Leben der Kälber und den Verlauf des Puerperiums. Beim Kaiserschnitt registrierten sie bei einer Dosis von 0,2mg/kg KGW keine Reaktion des Myometriums, was sie auf eine reflektorische Hemmung der Uterusmotilität durch Schmerzen zurückführen.

MINOIA und MITOLO (1976) fanden an Myometriumstreifen vom Rind sowie am isolierten Uterus der Ratte nach Xylazinapplikation einen oxytocischen Effekt, der am trächtigen Uterus des Rindes am stärksten war. Die Wirkung war durch Isoxsuprin aufzuheben.

Dem stehen Ergebnisse von STICKROD (1979) entgegen, der bei der Anaesthesie gravider Ratten mit Xylazin (10 mg/kg KGW) und Ketamin (90 mg/kg KGW) keinerlei Auswirkungen auf die Gravidität und die Feten beobachtete. Bei Versuchen an Schafen konnte KOSUCH (1973) durch Xylazin ebenfalls keine Vorverlegung des Geburtstermins provozieren, obwohl er Uteruskontraktionen feststellte. VLACHOS et al.

(1972) untersuchten die Wirkung des Xylazins an Schaf und Ziege mit Dosierungen von 0,1 und 0,2 mg/kg KGW sowie am Rind mit einer Dosis von 0,05 - 0,2 mg/kg KGW, und zwar bei Kaiserschnitten und gynäkologischen Operationen. Sie erwähnen keine Reaktion des Myometriums auf Xylazin.

Die Wirkung des Xylazin auf das Myometrium scheint also tierartlich unterschiedlich und zudem dosisabhängig zu sein.

Hinweise auf den Wirkungsmechanismus der Substanz finden sich in den weiteren klinischen Effekten und in Nebenwirkungen des Xylazin, die beide ebenfalls tierartlich variieren (SAGNER et al., 1968; STEINER, 1980; GARCIA-VILLAR, 1981).

Sehr stark und für alle untersuchten Haus- und Labortiere nachweisbar ist die zentral dämpfende und hypnotische Wirkung des Xylazin (KRONEBERG et al., 1967; ROSENBERGER et al., 1968; STEINER, 1980). SAGNER et al. (1968) beobachteten beim Rind, daß der schlafähnliche Zustand keine Symptome einer Narkose aufweist und elektroencephalographisch große Ähnlichkeit mit dem normalen Schlaf hat. Exzitationen treten nicht auf, und die Wirkung kann durch äußere Reize unterbrochen werden.

Neben der Sedation steht die analgetische Wirkung des Xylazin im Vordergrund. Auch sie variiert stark nach Tierart, Dosierung und Applikationstechnik. Am stärksten ist sie beim Kaninchen, wo sie sogar die Morphinwirkung übertrifft (SAGNER et al., 1968). Beim Rind ist die Analgesie an den Extremitäten am geringsten, stärker am Rumpf und am stärksten am Euter ausgeprägt (SAGNER et al., 1968; MANGELS, 1969).

Zusätzlich besitzt Xylazin auch eine ausgeprägte lokalanästhetische Wirkung, die stärker ist als die des Procain (SAGNER et al., 1968).

KRONEBERG et al. (1967) beschrieben bei der Ratte, SAGNER et al. (1968) bei Ratte und Mensch eine Hemmung der Speichelsekretion durch Xylazin. Dagegen ist bei den Wiederkäuern Speicheln eine bekanntes Nebensymptom von Xylazin (ROSENBERGER et al., 1968; MANGELS, 1969; AHLERS et al., 1968). Allerdings dürfte dabei eine Hemmung des Schluckreflexes mit beteiligt sein (SAGNER et al., 1968). Als Ursache der Sekretionshemmung sahen SAGNER et al. (1968) eine Hemmung der Acetylcholinfreisetzung an den parasymphischen Drüsenerven an, nicht aber eine atropinartige Wirkung, da Xylazin im Gegensatz zu Atropin kaum eine Wirkung auf bereits freigesetztes (oder zugegebenes) Acetylcholin hat.

Bei vielen Spezies kommt es nach Applikation von Xylazin zu einer Relaxation der quergestreiften Muskulatur. Sie beruht nicht, wie z.B. bei Curare, auf einer Beeinträchtigung der neuromuskulären Erregungsübertragung (KRONEBERG et al., 1967), sondern auf einer Hemmung der interneuronalen Erregungsübertragung im ZNS (SAGNER et al., 1968). Die muskelrelaxierende Wirkung des Xylazin wird beispielsweise zur Praemedikation der Katze bei der Ketaminnarkose genutzt (0,5 - 1 mg/kg KGW).

Diese Wirkung des Xylazin auf die quergestreifte Muskulatur ist dosisabhängig. So beobachteten ABRAM und LEVINGER (1973) bei der Katze nach Xylazinapplikation ab einer Dosis von 20 mg/kg KGW während des Schlafes tonische Kontraktionen verschiedener Muskeln, sogar des M. retractor pupillae. Die Mydriasis hielt auch nach dem Erwachen noch an. Zu Muskelkontraktionen in Form von intermittierenden Krämpfen kommt es nach Überdosierung von Xylazin, vor allem beim Pferd (SAGNER et al., 1968).

Unter den Wirkungen des Xylazin auf die glatte Muskulatur beim Rind steht die Reduzierung der Pansentätigkeit im Vordergrund, die bis zur Atonie und Tympanie führen kann (ROSENBERGER et al., 1968; MANGELS, 1969; WITTRE et al., 1973). Hierbei wird die zweite, mit dem Ruktus verbundene Kontraktion des Pansendorsalsackes am wenigsten beeinflusst (GORANOV, 1972). Auf diese Hemmung der Pansentätigkeit dürfte auch der beim Rind typische Absatz von dünnflüssigem Kot 12 - 16 Stunden nach Xylazingabe zurückzuführen sein (SAGNER et al., 1968).

Zur Klärung des Mechanismus dieser Wirkung von Xylazin verglichen SEIFELNASR et al. (1974) die Hemmung der Pansentätigkeit durch Xylazin mit der nach Atropingabe. Durch Applikation von Xylazin bis 0,2 mg/kg KGW erzeugten sie eine etwa gleichstarke Hemmung der Pansenmotorik wie durch eine Atropingabe von 0,1 mg/kg KGW.

Nach Xylazingabe konnte diese durch Fütterung der Tiere wieder angeregt werden, während dies nach Atropingabe nicht möglich war. Die Autoren schlossen daraus, daß die parasympathicolytische Wirkung des Xylazin eine Folge des psychosedativen Effektes und somit zentral bedingt sei. Bei gleichzeitiger Zugabe beider Substanzen in der genannten Dosierung sistierte die Pansenmotorik vollständig und konnte auch durch Fütterung der Tiere nicht wieder angeregt werden.

AHLERS et al.(1968) beschrieben eine relaxierende Wirkung des Xylazin auf die Darmmuskulatur beim Rind. LOWE (1978) fand an Shetlandponies eine sehr gute darmrelaxierende Wirkung des Xylazin bei experimentell erzeugter Kolik. Verbunden war damit eine starke analgetische Wirkung, zum Teil wohl auch bedingt durch die Spasmolyse.

Auf die Wirkung des Xylazin auf die glatte Muskulatur sind nach BOLBOL (1979) zum Teil auch die schon früher (GORANOV, 1972) beschriebenen Veränderungen des Blutbildes nach Xylazinapplikation zurückzuführen. Er beobachtete an Schafböcken nach Gabe von 0,2 mg/kg KGW Xylazin einen Anstieg von Blut- und Plasmavolumen und ein Absinken von Hämatokrit und Erythrozytenzahl. Die beiden letzteren Effekte traten bei splenektomierten Tieren nicht auf. Der Autor schloß daraus auf eine Stapelung der Blutzellen in der Milz infolge Relaxation dieses Organes während der Sedation.

Im Hinblick auf den Wirkungsmechanismus des Xylazin wurde sein Effekt auf den Blutdruck oft untersucht. KRONEBERG et al. (1967) beobachteten bei Katzen nach Xylazingabe einen Blutdruckanstieg. ABRAM und LEVINGER (1971) kamen zu dem Ergebnis, daß auch diese Wirkung dosisabhängig ist. In Versuchen an Puma und Katze beobachteten sie bei einer Dosierung bis 0,3 mg/kg KGW einen geringen Anstieg von Blutdruck und Blutdruckamplitude sowie eine deutliche Bradykardie. Mit weiter steigender Dosis kam es zu einem Abfall von Blutdruck und Amplitude sowie zu Sinusbradykardie. Im Gegensatz zu den Ergebnissen von HEISE und KRONEBERG (1970), die einen lang anhaltenden Blutdruckabfall beschrieben, dauerte diese Wirkung stets nur ca. 30 Sekunden. Beim Rind beobachteten GORANOV und Mitarbeiter (1971) ab einer Dosis von 0,2 mg/kg KGW ebenfalls einen Blutdruckabfall. Diese Wirkung war stärker, wenn der Blutdruck über der Norm lag.

SCHMITT und Mitarbeiter (1970), HEISE und Mitarbeiter (1971) sowie STEINER (1980) beobachteten nach intravenöser Injektion von Xylazin bei Hund, Katze, Ratte und Kaninchen einen initialen Blutdruckanstieg mit nachfolgendem Blutdruckabfall und Bradykardie. Sie vermuteten ebenso wie HEISE und KRONEBERG (1970), daß der initiale Anstieg peripher bedingt sei, die Hypotension und die Bradykardie jedoch auf eine zentrale Wirkung zurückgingen, wobei letzere überwog. VON ZWIETEN (1975) injizierte zur Klärung dieser Frage Xylazin bei der Katze in die Arteria

vertebralis, um die Peripherie zu umgehen. Hierbei konnte er ausschließlich Blutdrucksenkung erzielen. KRONEBERG und Mitarbeiter (1967) stellten fest, daß die Bradykardie durch Atropin zu beheben ist.

HEISE et al. (1971) fanden, daß durch Injektionen der α -Adrenolytica Phentolamin und Phenoxybenzamin in den 4. Ventrikel die oben genannte sekundäre blutdrucksenkende Wirkung des Xylazin aufgehoben werden kann. Sie definieren daraufhin Xylazin als direktes α -Sympathomimeticum mit überwiegend zentral hemmender Wirkung auf das Vasomotorenzentrum und den peripheren Sympathicotonus. Auch DREW (1976) kam zu der Auffassung, daß Xylazin wahrscheinlich bevorzugt an prae- gegenüber postsynaptischen α -Adrenozeptoren wirkt.

STEINER (1980) konnte den Blutdruckabfall nach Xylazinapplikation bei Ratte, Katze und Hund durch Gabe des α_2 -Blockers Yohimbin (0,25 mg/kg KGW) verhindern. Beim Rind war Yohimbin in niedriger Dosierung (0,05 ml/kg KGW) teilweise wirksam. Der analgetische und der sedative Effekt wurden dabei nur unwesentlich beeinflusst.

SCHMITT et al. (1974b) antagonisierten den durch Xylazin induzierten primären peripheren Blutdruckanstieg mit dem α -Blocker Phentolamin. Die durch Xylazin hervorgerufene Mydriasis (ABRAM und LEVINGER, 1973) verhinderten HSU et al. (1981) an Ratten durch Applikation von Yohimbin.

Phentolamin war weniger wirksam, α_1 -Blocker unwirksam. Sie schlossen daraus, daß die Mydriasis nach Xylazingabe möglicherweise auf einer Stimulation von α_2 -Rezeptoren in Iris und ZNS beruht.

HSU (1980) konnte mit den α -Blockern Phentolamin, Piperoxan und Yohimbin die sedierende Wirkung des Xylazin aufheben. SCHMITT et al. (1974 a) konnten die analgetische Wirkung des Xylazin ebenfalls durch die α -Blocker Piperoxan und Yohimbin antagonisieren. Die Autoren sind der Meinung, daß auch bei dieser Wirkung der Hauptangriffspunkt des Xylazin im ZNS zu suchen ist.

Die geschilderten Befunde deuten auf eine hauptsächlich zentral angreifende, α -sympathicomimetische Wirkung des Xylazin hin.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Wirkung des Xylazins auf die Kontraktionstätigkeit des Uterus an Myometriumpräparaten von Ratten ante partum untersucht.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Methodik

Die Untersuchungen wurden an Myometriumstreifen von Ratten (Sprague-Dawley) zwischen dem 15. und 20. Tag der Gravidität durchgeführt. Die Tiere wurden in einem Raum mit Tageslicht bei einer Temperatur von 20°C gehalten. Pelletiertes Mischfutter für Labortiere und Wasser standen ihnen ad libitum zur Verfügung.

Zur Durchführung der Versuche wurde ein Tier mit Äther getötet und die Bauchhöhle geöffnet. Der Uterus wurde freipräpariert, an den Hornspitzen und an der Cervix mit Seidenfäden abgebunden und mit den Früchten in situ sofort in eine Schale mit Nährlösung gelegt. Die Uterushörner wurden ligiert und von der Hornspitze her beginnend über jeder Frucht ein streifenförmiger Teil der Uteruswand, der zuvor an den Enden innerhalb der Längsmuskulaturschicht mit Seidenfäden versehen worden war, freipräpariert. Dieses Verfahren wurde gewählt, um Uterusstreifen von vergleichbarer Länge zu gewinnen, da sich die Streifen nach der Entnahme je nach Graviditätsstadium verschieden stark verkürzen.

Von den Uterusstreifen wurde in einer zweiten Schale mit Nährlösung unter einem Stereomikroskop das Endometrium und die Ringmuskelschicht abpräpariert, so daß nur die

Längsmuskelschicht mit den beiden Seidenfäden und die Serosa übrigblieben. Aus jedem Uterushorn konnten ca. 5 Streifen gewonnen und in frischer Nährlösung für die Untersuchungen aufbewahrt werden.

Zur Versuchsdurchführung wurde ein Myometriumstreifen in ein Organdurchlaufbad mit einem Fassungsvermögen von 10 ml horizontal eingehängt. Die Temperatur der Badflüssigkeit wurde durch einen Thermostaten konstant auf 36°C gehalten. Die Durchlaufgeschwindigkeit der Nährlösung wurde über eine Infusionspumpe (Infusomat II, B. Braun, Melsungen) auf 2,5 ml/min reguliert.

Die Nährlösung wurde für jeden Versuch in einer Menge von 5 l frisch angesetzt und hatte folgende Zusammensetzung:

NaCl	118,5 mM	CaCl ₂	2,5 mM
NaHCO ₃	23,8 mM	KH ₂ PO ₄	1,2 mM
Dextrose	5,5 mM	MgSO ₄	1,17 mM
KCl	4,7 mM		

Die Kontraktionen des Myometriumstreifens wurden isometrisch mittels eines an einem Mikromanipulator montierten induktiven Zug- und Druckaufnehmers (Q 11/10, HBM, Darmstadt) über einen Trägerfrequenzmeßverstärker mit Digitalanzeige (KWS 3071, HBM, Darmstadt) auf einem Tintenschreiber (Mark 220 Recorder, Brush Instruments Division) bei einem Papier-vorschub von 5 mm/min registriert. Die Empfindlichkeit der Meßapparatur wurde so eingestellt, daß eine Digitalanzeige von 250 einer Spannung von 1,0 g entsprach.

Zu Beginn des Versuchs wurde der Myometriumstreifen für eine Anpassungszeit von 20 min völlig spannungsfrei gelassen. Dies wurde über die Digitalanzeige kontrolliert. Danach wurde die Spannung in Abständen von 5 min mittels des Mikro-manipulators um jeweils 40 mg erhöht, bis gleich- und regelmäßige Spontankontraktionen auftraten. Sobald diese Kontraktionsform erreicht war, wurde mit der Zugabe der jeweiligen Testsubstanz begonnen.

Die Testsubstanzen wurden in verschiedenen Konzentrationen stets in der gleichen Menge von 1,0 ml am Einlauf des Organbades eingetropft. Die Adrenozeptoren-Blocker Propanolol und Phentolamin wurden jeweils in einem separaten Vorratsbehälter in entsprechender Konzentration direkt der Nährlösung zugesetzt. Durch Umschalten auf diese Nährlösung konnte im Organbad ohne Unterbrechung des Durchlaufs die gewünschte Konzentration der Adrenozeptoren-Blocker eingestellt werden. Die Zeit bis zur Sättigung des Organbades mit der jeweiligen Nährlösung wurde in einem Vorversuch mittels eines Farbzusatzes ermittelt.

Vor dem Umschalten auf Nährlösung mit Adrenozeptoren-Blocker wurde der Myometriumstreifen zur Adaptation mindestens 60 min in reiner Nährlösung belassen. Dabei wurden die Spontankontraktionen und die Reaktion des Myometriumstreifens in reiner Nährlösung auf die Testsubstanzen registriert.

Folgende Substanzen wurden verwendet:

Xylazin	(Rompun ^R , Bayer Leverkusen)
Oxytocin	(A.Albrecht GmbH & Co.,Aulendorf)
Propanolol-HCl	(Dociton ^R , Rhein-Pharma)
Phentolaminmethansulfat	(Regitin ^R , CIBA-Geigy)

Von Xylazin und Oxytocin wurden für jeden Versuch die gewünschten Verdünnungen mit Nährlösung neu hergestellt. Propanolol (10^{-6} g/ml) und Phentolamin (10^{-5} g/ml) wurden gleichfalls für jeden Versuch frisch der Nährlösung in dem separaten Vorratsbehälter zugegeben.

Die Registrierung der Kontraktionen der Myometriumstreifen wurde hinsichtlich folgender Meßdaten ausgewertet:

1. Durchschnittliche Höhe der Kontraktionsamplitude (H) innerhalb von 5 min (mm).
2. Frequenz (ν) der Kontraktionen (Kontr./2 min)
3. Flächeninhalt (F) unter der Kurve innerhalb von 5 min (mm^2). Dieser Wert wurde planimetrisch bestimmt.

Da sich die Meßdaten für die Spontankontraktionen der Myometriumstreifen in den verschiedenen Versuchen stark unterschieden, wurden bei der Auswertung alle Meßwerte auf den Mittelwert der Spontankontraktionen korrigiert. Aus den Werten wurden jeweils die Mittelwerte ($\bar{x}$) und der Fehler des Mittelwertes ($\pm s_{\bar{x}}$) errechnet.

Zur statistischen Absicherung der Unterschiede zwischen den Veränderungen des Flächeninhaltes bei Zugabe von Xylazin bzw. Oxytocin in reiner Nährlösung und nach Zusatz der Adrenozeptorenblocker wurde die Kovarianzanalyse durchgeführt.

ERGEBNISSE

Meßergebnisse am Myometrium in Normallösung

Die Myometriumstreifen zeigten in Normallösung Spontankontraktionen mit einer Amplitude von $13,6 \pm 1,1$ mm, einer Kontraktionsfrequenz von $1,2 \pm 0,1$ Kontraktionen / 2 min und einer Fläche von $185,5 \pm 14,0$ mm².

Xylazin wurde dem Organbad in steigender Dosierung am Einlauf zugesetzt. Die Konzentration des Xylazin betrug pro Zugabe 0,1 - 0,5 mg/ml. Mit steigender Xylazinkonzentration kam es zu einem Abfall der Amplitudenhöhe auf $6,0 \pm 0,8$ mm. Die Frequenz stieg bis auf $3,2 \pm 0,3$ Kontraktionen / 2 min, die Fläche bis auf $218,9 \pm 12,1$ mm². Die Grundspannung des Myometriums zeigte keine Änderung. Die Meßwerte nach Xylazinzugabe zeigt Tabelle 1.

In einem Zusatzversuch wurde Xylazin dem Organbad in steigender Konzentration von 0,1 mg/ml bis 2,2 mg/ml in 0,1 mg Schritten zugegeben. Amplitudenhöhe, Kontraktionsfrequenz und Fläche verhielten sich dabei wie beschrieben. Ab einer Xylazinkonzentration von 1,2 mg/ml trat im Anschluß an die Reaktion eine Refraktärzeit ein, in der sich der Myometriumstreifen nicht kontrahierte. Sie betrug bei einer Xylazinkonzentration von 1,2 mg/ml 132 sec und stieg kontinuierlich auf 276 sec bei 2,0 mg/ml an. Bei einer Xylazinkonzentration von 2,2 mg/ml kam es nach der Refraktärzeit nicht wieder zum Einsetzen der Spontankontraktionen.

Tabelle 1: Wirkung von Xylazin in Normallösung auf die Myometriumkontraktionen von
Ratten ante partum

Xylazin mg/ml	0	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5
n	22	17	22	21	17	14
Amplitude	13,6 $\pm$ 11,1*	11,5 $\pm$ 0,5	10,0 $\pm$ 0,5	8,6 $\pm$ 0,6	8,2 $\pm$ 0,8	6,0 $\pm$ 0,8
Frequenz	1,2 $\pm$ 0,1	2,0 $\pm$ 0,1	2,3 $\pm$ 0,2	2,4 $\pm$ 0,2	2,9 $\pm$ 0,2	3,2 $\pm$ 0,3
Fläche	185,5 $\pm$ 14,0	197,3 $\pm$ 10,9	218,9 $\pm$ 12,1	158,0 $\pm$ 7,9	177,0 $\pm$ 15,1	180,1 $\pm$ 11,3

n = Anzahl der durchgeführten Versuche

* = Durchschnittswerte $\pm$ Fehler des Mittelwertes

Tabelle 2: Wirkung von Oxytocin in Normallösung auf die Myometriumkontraktionen
von Ratten ante partum

Oxytocin mU / ml	0	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5
n	9	8	8	7	7	7
Amplitude	13,3 ± 1,4*	15,0 ± 1,0	17,2 ± 1,4	17,2 ± 1,2	17,3 ± 1,6	18,2 ± 1,9
Frequenz	1,4 ± 0,3	2,4 ± 0,2	2,2 ± 0,3	2,5 ± 0,4	2,7 ± 0,3	2,7 ± 0,3
Fläche	183,4 ± 19,5	328,5 ± 31,8	374,9 ± 35,7	326,4 ± 29,2	418,4 ± 41,8	491,0 ± 38,8

n = Anzahl der durchgeführten Versuche

* = Durchschnittswerte ± Fehler des Mittelwertes

Oxytocin wurde dem Organbad wie für Xylazin beschrieben in Konzentrationen zwischen 0,1 und 0,5 mU/ml zugesetzt. Mit steigender Oxytocinkonzentration stieg die Amplitude auf $18,2 \pm 1,9$ mm, die Kontraktionsfrequenz auf $2,7 \pm 0,3$ Kontraktionen/2 min und die Fläche auf $491,0 \pm 38,8$ mm². Die Meßdaten nach Oxytocinzugabe zeigt Tabelle 2.

Meßergebnisse am Myometrium in Normallösung mit Propanolol

Propanolol wurde der Nährlösung im separaten Vorratsbehälter in einer Konzentration von 10^{-6} g/ml (GERHEISER, 1976) zugesetzt. Nach Umschalten auf Propanolollösung sank die Amplitude der Spontankontraktionen auf $9,3 \pm 1,0$ gegenüber $13,6 \pm 1,1$ in Normallösung. Die Frequenz betrug $1,3 \pm 0,2$ Kontraktionen /2 min gegenüber $1,2 \pm 0,1$, und die Fläche stieg von $185,5 \pm 14,0$ mm² auf $196,2 \pm 38,1$ mm² (vgl. Tab. 3).

Xylazin wurde der Propanolollösung wie beschrieben am Einlauf des Organbades in Konzentrationen von 0,1 mg/ml bis 0,5 mg/ml zugesetzt. Darauf sank die Amplitude bis auf $4,3 \pm 0,5$ mm, die Frequenz stieg auf $3,3 \pm 0,3$ Kontraktionen/ 2 min, und die Fläche vergrößerte sich bis auf $259,1 \pm 23,4$ mm² (Tab. 3).

Oxytocin in Konzentrationen von 0,1 mU bis 0,5 mU/ml im Organbad bewirkte in Propanolollösung ein Ansteigen der Kontraktionsamplitude bis auf $14,7 \pm 0,6$ mm, Erhöhung der

Tabelle 3: Wirkung von Xylazin in Propanolollösung auf die Myometriumkontraktionen von Ratten ante partum

Xylazin mg/ml	0	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5
n	8	8	10	7	7	8
Amplitude	$9,3 \pm 1,0^*$	$8,4 \pm 0,3$	$6,1 \pm 0,3$	$6,1 \pm 0,6$	$5,2 \pm 0,7$	$4,3 \pm 0,5$
Frequenz	$1,3 \pm 0,2$	$1,6 \pm 0,1$	$2,5 \pm 0,2$	$3,0 \pm 0,3$	$3,0 \pm 0,4$	$3,3 \pm 0,3$
Fläche	$196,2 \pm 38,1$	$199,1 \pm 5,4$	$207,9 \pm 13,1$	$220,1 \pm 22,9$	$222,9 \pm 28,5$	$259,1 \pm 23,4$

n = Anzahl der durchgeführten Versuche

* = Durchschnittswerte + Fehler des Mittelwertes

Tabelle 4: Wirkung von Oxytocin in Propanolollösung auf die Myometriumpkontraktionen
von Ratten ante partum

Oxytocin ml/ml	0	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5
n	6	6	7	7	7	6
Amplitude	10,5 ± 2,0*	12,0 ± 0,5	12,7 ± 0,4	13,5 ± 0,4	13,9 ± 0,3	14,7 ± 0,6
Frequenz	1,3 ± 0,2	1,8 ± 0,2	2,4 ± 0,1	2,6 ± 0,2	2,3 ± 0,2	3,6 ± 0,2
Fläche	148,2 ± 19,4	187,0 ± 12,1	231,3 ± 12,1	283,3 ± 12,5	317,4 ± 11,7	325,8 ± 17,7

n = Anzahl der durchgeführten Versuche

* = Durchschnittswerte ± Fehler des Mittelwertes

Frequenz bis auf $3,6 \pm 0,2$ Kontraktionen / 2 min und einen Anstieg der Fläche bis auf $325,8 \pm 17,7 \text{ mm}^2$. Die Meßwerte nach Oxytocinzugabe zeigt Tabelle 4.

Meßergebnisse am Myometrium in Normallösung mit Phentolamin

Phentolamin wurde der Nährlösung im separaten Vorratsbehälter in einer Konzentration von 10^{-5} g/ml (NOREISCH, 1973) zugesetzt. Nach Umschalten auf die Phentolaminlösung sank die Amplitude der Spontankontraktionen auf $7,7 \pm 1,2$ gegenüber $13,6 \pm 1,1$ in Normallösung. Die Frequenz betrug $1,6 \pm 0,3$ Kontraktionen/ 2 min gegenüber $1,2 \pm 0,1$, die Fläche $209,4 \pm 15,1 \text{ mm}^2$ gegenüber $185,5 \pm 14,0 \text{ mm}^2$ (vgl. Tab. 5).

Xylazin wurde dem Organbad wie beschrieben in Konzentrationen von 0,1 bis 0,5 mg/ml zugegeben. Dabei sank die Amplitude auf $3,3 \pm 0,2 \text{ mm}$, die Frequenz stieg auf $4,0 \pm 0,2$ Kontraktionen/ 2 min, und die Fläche vergrößerte sich auf $240,7 \pm 15,4 \text{ mm}^2$. Die Meßwerte nach Xylazinzugabe in Phentolaminlösung zeigt Tabelle 5.

Bei Oxytocinzugabe in Konzentrationen von 0,1 - 0,5 mU/ml im Organbad kam es in Phentolaminlösung zu einem Anstieg der Kontraktionsamplitude auf $8,1 \pm 0,5 \text{ mm}$. Die Frequenz stieg auf $5,8 \pm 0,6$ Kontraktionen/ 2 min, und die Fläche erhöhte sich auf $768 \pm 34,2 \text{ mm}^2$. Die Meßwerte nach Oxytocinzugabe in Phentolaminlösung zeigt Tabelle 6.

Tabelle 5: Wirkung von Xylazin in Phentolaninlösung auf die Myometriekontraktionen
von Ratten ante partum

Xylazin mg/ml	0	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5
n	6	7	7	6	6	6
Amplitude	7,7 ± 1,2*	6,8 ± 0,2	6,2 ± 0,5	5,2 ± 0,2	3,9 ± 0,2	3,3 ± 0,2
Frequenz	1,6 ± 0,3	2,1 ± 0,2	2,3 ± 0,1	2,4 ± 0,2	3,5 ± 0,2	4,0 ± 0,2
Fläche	209,4 ± 15,1	194,9 ± 7,2	225,3 ± 9,1	210,0 ± 5,1	216,7 ± 10,0	240,7 ± 15,4

n = Anzahl der durchgeführten Versuche

* = Durchschnittswerte ± Fehler des Mittelwertes

Tabelle 6: Wirkung von Oxytocin in Phentolaminlösung auf die Myometriumkontraktionen
von Ratten ante partum

Oxytocin ml/ml	0	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5
n	4	4	4	3	4	4
Amplitude	6,5 ± 0,9*	6,5 ± 0,3	6,7 ± 0,4	7,3 ± 0,6	8,4 ± 0,4	8,1 ± 0,5
Frequenz	1,9 ± 1,1	3,1 ± 0,3	5,1 ± 0,3	4,9 ± 0,4	5,0 ± 0,4	5,8 ± 0,6
Fläche	206,7 ± 19,1	282,5 ± 45,1	308,0 ± 39,-	422,3 ± 41,0	454,4 ± 57,7	768,5 ± 34,2

n = Anzahl der durchgeführten Versuche

* = Durchschnittswerte ± Fehler des Mittelwertes

DISKUSSION

In der vorliegenden Arbeit wurde die Wirkung von Xylazin auf die Kontraktionstätigkeit isolierter Myometriumstreifen hochgravider Ratten untersucht. Xylazin wurde in steigenden Konzentrationen der Nährlösung im Organbad zugesetzt. Die Reaktion des Myometriums auf Xylazin wurde mit der Wirkung von Oxytocin verglichen.

Die Empfindlichkeit der Myometriumstreifen gegenüber Xylazin wurde in Vorversuchen ermittelt. Im Vergleich zu Oxytocin muß Xylazin in relativ hoher Dosierung zugegeben werden, bis eine Wirkung zu erkennen ist. Während eine Oxytocin-Konzentration von 0,1 mU/ml Nährlösung, die einer Menge von 2×10^{-10} g/ml entspricht (KUSCHINSKY, 1976), bereits eine deutliche Reaktion hervorruft, müssen 10^{-4} g Xylazin/ml zugesetzt werden, um eine Wirkung auf die Myometriumstreifen erkennen zu können. Dies entspricht Ergebnissen von MITOLO und MINOIA (1975), die für eine Reaktion des Myometriums gravider Rinder in vitro Xylazinkonzentrationen von 2×10^{-4} - 4×10^{-4} g/l Nährlösung und Oxytocinkonzentrationen von 20 - 50 mU/l (bis 10^{-7} g/l) benötigten. Die wirksame Xylazinkonzentration lag also ebenfalls deutlich über der Oxytocinkonzentration.

Dieser Unterschied in der Wirksamkeit der beiden Substanzen führt zu der Vermutung, daß Xylazin am Uterus weniger spezifisch wirkt als Oxytocin. Für diese Annahme spricht

auch die Tatsache, daß Xylazin in vivo ebenfalls erst bei hoher Dosierung Reaktionen des Myometriums hervorruft. So beobachteten MITOLO und MINOIA (1975) beim Kaiserschnitt am Rind bei einer Xylazindosis von 0,2 mg/kg KGW keine Reaktion des Myometriums. Als mögliche Erklärung erwähnen sie eine Hemmung der Uterusmotilität infolge von Streß. VLACHOS et al. (1972) registrierten bei Rind, Schaf und Ziege bei Xylazindosierungen bis 0,2 mg/kg KGW im Rahmen gynäkologischer Operationen keine Reaktion des Myometriums. SAGNER und HOFFMEISTER (1968) geben als oberste für die Erhaltung der Gravidität risikolose Dosis bis zum Ende des 8. Graviditätsmonats ebenfalls 0,2 mg/kg KGW an. ROSENBERGER et al (1968) beobachteten Geburten 25 - 62 Stunden post injectionem bei Xylazinapplikation nach dem 260. Tag der Gravidität in einer Dosis von 0,3 mg/kg KGW. Diese Dosierungen liegen weit über den für die Sedation beim Rind benötigten (0,04 - 0,08 mg/kg KGW). Sie sind bereits geeignet für größere chirurgische Eingriffe, wobei das Standvermögen meist nicht mehr erhalten ist.

STICKROD (1979) fand bei der Anaesthesie hochgravider Ratten mit Ketamin (90 mg/kg KGW) und Xylazin (10 mg/kg KGW) keine Auswirkungen auf die Trächtigkeit und die Feten.

Eine erkennbare Wirkung des Xylazin auf das Myometrium tritt also bei der Ratte und beim Rind auch in vivo offenbar nur bei relativ hoher Dosierung auf. Beim Rind scheint eine Vorverlegung des Geburtstermins nach Xylazingabe zudem frühestens ab dem 240. Tag der Gravidität möglich. Ent-

sprechende Beobachtungen machte ROSENBERGER (1968) bei 3 Tieren zwischen dem 240. und dem 258. Tag der Gravidität. Bei ihnen kam es 17, 24 und 52 Tage post applicationem zur Geburt, so daß der Zusammenhang mit der Xylazingabe hier überdies zweifelhaft ist.

In den vorliegenden Versuchen unterschied sich die Reaktion der Myometriumstreifen auf Xylazin grundsätzlich von der auf Oxytocin. Nach Oxytocinzugabe stieg die Kontraktionsamplitude, die Kontraktionsfrequenz und die Fläche. Letzteres wurde vor allem durch eine Erhöhung der Grundspannung verursacht. Nach Xylazinzugabe stieg die Kontraktionsfrequenz ebenfalls an, die Kontraktionsamplitude fiel jedoch ab (vgl. Abb. 1). Die Grundspannung änderte sich nicht, und die Fläche blieb nahezu gleich. Bei Xylazinkonzentrationen zwischen 1,2 und 2,2 mg/ml kam es nach der beschriebenen Reaktion zu einer Refraktärphase in Ruhespannung von 120 - 280 sec Dauer. Danach setzten die Myometriumkontraktionen spontan wieder ein. Ab einer Xylazinkonzentration von 2,2 mg/ml sistierte die Kontraktionstätigkeit vollständig, wobei der Myometriumstreifen ebenfalls in Ruhespannung blieb. Die bei Oxytocinzugabe charakteristische Erhöhung der Grundspannung bis hin zur Kontraktur trat nach Xylazingabe nicht ein.

Am deutlichsten wird der Wirkungsunterschied zwischen Xylazin und Oxytocin durch einen Vergleich der konzentrationsabhängigen Veränderungen der Fläche, da diese die Resultierende aus Kontraktionsamplitude, Kontraktions-

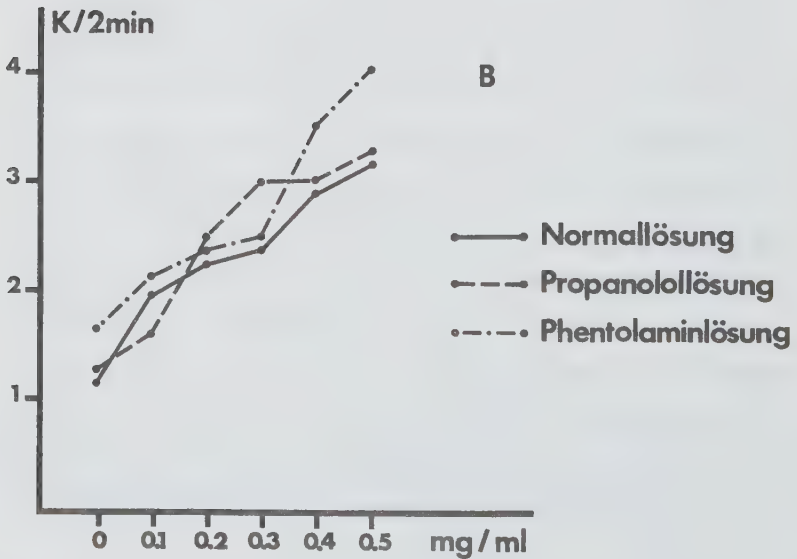
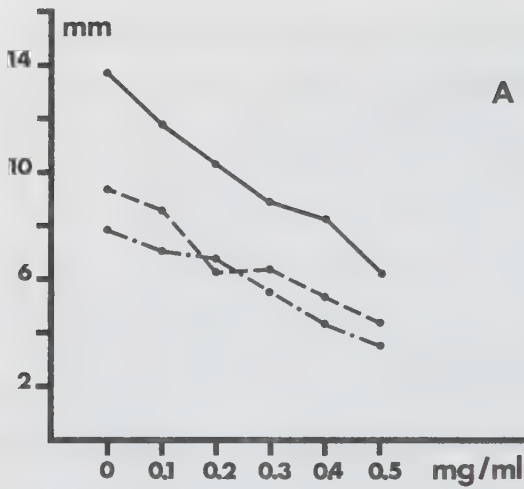


Abb. 1: Wirkung von Xylazin auf Amplitude (A) und Frequenz (B) der Myometriumkontraktionen von Ratten ante partum (Mittelwert $\bar{x}$; aus Gründen der Übersichtlichkeit ist der Fehler des Mittelwertes ($\pm s_{\bar{x}}$) nicht eingezeichnet).
Abszisse: Xylazinkonzentration
Ordinate: A - Amplitude
B - Frequenz

frequenz und Grundspannung des Myometriums ist. Bei Xylazinzugabe gleichen sich, da die Grundspannung unverändert bleibt, der Anstieg der Kontraktionsfrequenz und der Abfall der Kontraktionsamplitude soweit aus, daß die Fläche als Resultierende nur wenig um den Spontanwert schwankt. In Normallösung ergab sich dadurch bei Berechnung der Regression der Flächenwerte eine nahezu horizontale Gerade (vgl. Abb. 2, durchgezogene Linie).

Bei der Oxytocinwirkung wird der Flächenwert durch einen konzentrationsabhängigen Anstieg von Kontraktionsamplitude, Kontraktionsfrequenz und Grundspannung bestimmt. Daher ergibt sich bei der Berechnung der Regression der Flächenwerte eine steil ansteigende Gerade (vgl. Abb. 2A, durchgezogene Linie). Ein Vergleich der Abbildungen 2, A und B veranschaulicht den Unterschied der Wirkungen von Xylazin und Oxytocin.

MITOLO und MINOIA (1975) fanden bei in-vitro Versuchen am Myometrium des Rindes nach Xylazinzugabe ebenfalls einen Anstieg der Kontraktionsfrequenz und außerdem einen Tonusanstieg. Letzteres wird durch die vorliegenden Ergebnisse nicht bestätigt.

Die Wirkung von Xylazin und Oxytocin auf das Myometrium wurde in den vorliegenden Versuchen ergänzend nach Zugabe von Adrenozeptorenblockern zur Nährlösung untersucht.

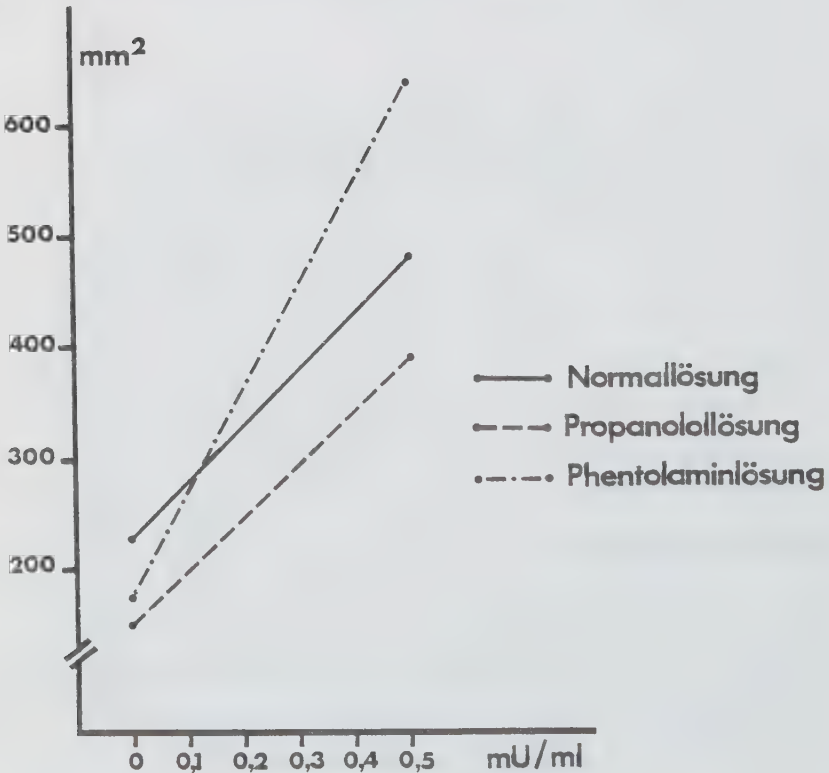
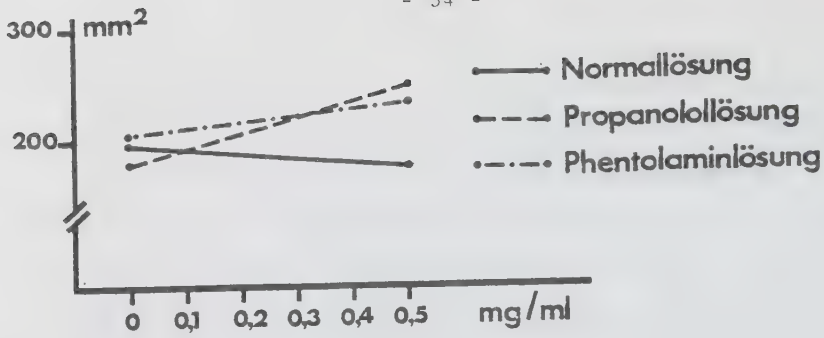


Abb. 2: Wirkung von Xylazin (A) und Oxytocin (B) auf das Kurvenintegral (Fläche) der Myometriumkontraktionen von Ratten ante partum. Dargestellt ist die Regression der Flächenwerte.

Abszisse: A - Xylazinkonzentration

B - Oxytocinkonzentration

Ordinate: Fläche

Die Reaktion der Myometriumstreifen auf Xylazin entsprach qualitativ sowohl in Propanolollösung als auch in Phentolaminlösung der in Normallösung (vgl. Abb. 1). Daher ergaben sich bei Berechnung der Regression der Flächenwerte ebenfalls zwei nahezu horizontale Gerade (vgl. Abb. 2, A unterbrochene Linien). Die Kovarianzanalyse zeigt zwischen den Flächenwerten nach Xylazinzugabe in Propanolollösung und in Phentolaminlösung keinen signifikanten Unterschied ($p > 0,05$); dagegen unterscheiden sich die Werte beider Gruppen von denen in Normallösung signifikant ($p < 0,05$). Dies dürfte auf die Erniedrigung der Spontanwerte unter dem Einfluß der Adrenozeptorenblocker zurückzuführen sein (vgl. Abb. 1).

Nach Zugabe von Oxytocin war in Propanolollösung der Anstieg von Kontraktionsamplitude, Grundspannung und Kontraktionsfrequenz gegenüber Normallösung nahezu unverändert. Die Fläche stieg dementsprechend an (vgl. Abb. 2B, unterbrochene Linie). In Phentolaminlösung entsprach nach Oxytocinzugabe der Anstieg von Kontraktionsamplitude und Grundspannung der Reaktion in Normallösung. Dagegen erhöhte sich die Kontraktionsfrequenz stärker, was zu einem steileren Anstieg der Flächenwerte führte (vgl. Abb. 2B, strichpunktierte Linie). Die Ursache dieses Effektes ist unklar. In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, daß in Phentolaminlösung nach Oxytocinzugabe rasche Erschöpfung der Myometriumstreifen eintrat. Aus diesem Grunde wurde in dieser Gruppe eine geringere Zahl von Versuchen durchgeführt (vgl. Tab. 6).

Die Kovarianzanalyse ergab für die Oxytocinwirkung einen signifikanten Unterschied zwischen den Flächenwerten in Normallösung und in Propanolollösung ($p < 0,01$). Der Unterschied zwischen den Werten in Normallösung und in Phentolaminlösung ist dagegen nicht signifikant ($p > 0,05$). Ein Vergleich der Abbildungen 2A u. B zeigt, daß der grundsätzliche Unterschied in den Wirkungen von Xylazin und Oxytocin auf das Myometrium auch in Lösung mit Adrenozeptorenblockern unverändert besteht.

Die Wirkung des Xylazins auf das Myometrium der Ratte antepartum unterscheidet sich in den vorliegenden Versuchen also deutlich von der des Oxytocins. Durch Xylazin waren keine Tonussteigerungen und keine Kontraktur des Myometriums hervorzurufen.

Die Wirkung von Xylazin konnte weder durch Propanolol noch durch Phentolamin antagonisiert werden. Ein Angreifen des Xylazin an den lokalen α -Adrenozeptoren, wie es in der Literatur vor allem für das ZNS beschrieben wird, erscheint am Myometrium der Ratte antepartum demnach unwahrscheinlich. Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, daß es in vivo nach Xylazingabe über eine zentrale Erregung von α -Adrenozeptoren zu einer Erhöhung der Sensibilität der Myometriumzellen für kontraktionsauslösende Reize kommt.

Wenn man auch die vorliegenden Befunde nicht ohne weiteres auf das Rind übertragen kann, so sprechen sie doch gegen die Gefahr einer Geburtsauslösung beim Rind durch Xylazin

in niedriger Dosierung. Die in der Literatur erwähnte Geburtsauslösung durch höhere Dosen Xylazin kann nach den vorliegenden Versuchen nicht auf einen der Oxytocinwirkung vergleichbaren Effekt des Xylazin auf das Myometrium zurückgeführt werden. Dagegen spricht auch, daß es in allen beschriebenen Fällen von Frühgeburten nach Xylazinapplikation offenbar zu einem physiologischen Geburtsablauf kam, da alle Kälber spontan lebend geboren wurden. Dies ist beim Rind nach Oxytocinapplikation nicht möglich.

ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurde an isolierten Myometriumstreifen hochgravider Ratten die Wirkung von Xylazin vergleichend zu der von Oxytocin untersucht. Mittels isometrischer Messungen in einem Organbad konnte dabei folgendes festgestellt werden:

1. Xylazin führt ab einer Konzentration von 10^{-4} g/ml Badflüssigkeit zu einer gegenüber den durch Dehnung ausgelösten Spontankontraktionen ansteigenden Kontraktionsfrequenz, abfallenden Kontraktionsamplitude und geringen Schwankungen des Kurvenintegrals (Fläche). Der Tonus bleibt unverändert. Mit steigender Dosierung treten Refraktärzeiten zwischen 130 und 280 sec und schließlich Erlöschen der Kontraktionstätigkeit in Ruhespannung auf.
2. Die Wirkung von Xylazin wird weder durch Zusatz von Propanolol-HCl in einer Konzentration von 10^{-6} g/ml noch durch Zusatz von Phentolamin in einer Konzentration von 10^{-5} g/ml Badflüssigkeit gehemmt.
3. Oxytocin führt in Konzentrationen zwischen 0,1 und 0,5 mU/ml stets zu einem mäßigen Anstieg von Kontraktionsamplitude und -frequenz bei starkem Anstieg von Tonus und Kurvenintegral (Fläche). Nach Zusatz von Propanolol in der Konzentration von 10^{-6} g/ml Badflüssigkeit wurde ein verringerter Anstieg der Fläche und ein erhöhter An-

stieg der Kontraktionsfrequenz beobachtet. Bei Zusatz von Phentolamin in einer Konzentration von 10^{-5} g/ml Badflüssigkeit vergrößerte sich der Anstieg von Kontraktionsamplitude und Fläche.

Aus den Ergebnissen wird geschlossen, daß Xylazin am Myometrium der Ratte ante partum nicht über eine lokale Erregung der α -Adrenozeptoren wirkt. Die in der Literatur angegebene geburtsauslösende Wirkung beim Rind scheint, gleiche Wirkungsweise des Xylazin vorausgesetzt, nicht auf einem Oxytocin-artigen Effekt zu beruhen. Die Möglichkeit einer Erhöhung der Kontraktionsbereitschaft des Myometriums in vivo durch Xylazin über eine zentrale Erregung der α -Adrenozeptoren wird diskutiert.

SUMMARY

The effect of Xylazine on the myometrium of the rat ante partum

The effect of Xylazine as compared to Oxytocin was investigated in isolated uterine stripes of rats in advanced pregnancy. The following results were determined on the basis of isometrical measurements in a bathing solution.

1. In concentrations of 10^{-4} g/ml bath fluid, Xylazine shows, compared to the spontaneous contractions induced by mechanical tension, a decreasing amplitude of contractions, an increasing contraction frequency and less oscillation of the curve integral. The tonus remains unchanged. Increasing the dosage leads to refractory periods between 130 and 280 seconds and leads finally to an expiration of the contraction activity in an inoperative tension.

2. Neither the addition of Propanolol - HCl in a concentration of 10^{-6} g/ml bathing solution nor the addition of Phentolamin in a concentration of 10^{-5} g/ml can block the effect of Xylazine.

3. In concentrations between 0,1 and 0,5 mU/ml, Oxytocin always leads to a slight increase in contraction amplitude and frequency with a higher increase of tonus and curve integral. It was observed that the increase in area was less and the increase in contraction frequency was higher after the addition of Propanolol in a concentration of 10^{-6} g/ml bathing solution. The increase of contraction

amplitude and area is higher, if Phentolamin is added in a concentration of 10^{-5} g/ml bathing solution.

One can conclude on the basis of these results, that Xylazine does not produce a local excitation of the α -adrenoceptors in the myometrium of the rat ante partum. The effect of inducing the parturition in cows, that is cited in the literature, does not seem to be an Oxytocin-type of effect. The possibility of raising of myometrial contractility in vivo with Xylazine by excitation of central α -adrenoceptors was discussed.

LITERATURVERZEICHNIS

- ABRAM, M. und I.M. LEVINGER (1973): Die Wirkung von Rompun^R
bei Puma und Katze
Vet. Med. Nachr. 4, 324-329
- AHLERS, D., FRERKING, H. und TREU, H. (1968): Prüfung des
neuen Anaestheticums Rompun^R in der Gynäkolo-
gie und der Euterchirurgie beim Rind.
Dtsch. tierärztl. Wschr. 75, 578-582
- ARBEITER, K., SZEKELY, H. und LORIN, D. (1972): Über die Er-
gebnisse einer 5jährigen Prüfung von BAY Va 1470
(Rompun^R) an Hund und Katze.
Vet. Med. Nachr. 3, 252-262
- ARTMEIER, P. (1972): Erfahrungen über die Anwendung von
Rompun in der Kleintierpraxis.
Vet. Med. Nachr. 3, 263-268
- BAUDITZ, R. (1972): Sedation, Immobilisation und Anaesthesie
von Zoo- und Wildtieren mit Rompun^R.
Vet. Med. Nachr. 3, 204-230
- BEHNER, O., HENECKA, H., HOFFMEISTER, F.u.a. (1962): Deutsche
Patentanmeldung der Farbenfabriken Bayer AG
v. 5. Juli 1962, Nr. 1173475
- BOLBOL, A. und MISK, N.A. (1979): The role of the spleen
for the blood circulation of sheep after seda-
tion with rompun.
Vet. Med. Review 1, 40-48

- DREW, G.M. (1976): Effects of α -adrenoceptor agonists and antagonists on pre- and postsynaptically located α -adrenoceptors.
Europ. J. Pharmacol. 36, 313-320
- GARCIA-VILLAR, R., TOUTAIN, P.L. u.a. (1981): The pharmacokinetics of xylazine hydrochloride: an interspezific study.
J. vet. Pharmacol. Therap. 4, 87-92
- GERHEISER, U. (1976): Über den Einfluß der Dehnung auf die Kontraktionen des Myometriums der Ratte in verschiedenen Stadien der Gravidität
Diss. med. vet., München
- GORANOV, S., NEITSCHKEV, O. und KOITSCHKEV, K. (1972): Experimentelle und klinische Untersuchungen der Wirkung des Präparates Rompun^R beim Rind.
Vet. Med. Nachr. 3, 272-275
- HEISE, A. u. KRONEBERG, G. (1970): Periphere und zentrale Kreislaufwirkungen des α -Sympathicomimeticums 2-(2,6-Xylidino) 5,6-dihydro-4H-1-2-thiazinhydrochlorid (BAY VA 1470).
Arch. Pharmakol. 266, 350-351

- HEISE, A., KRONEBERG, G. u. SCHLOSSMANN, K. (1971). α -Sympathomimetische Eigenschaften als Ursache der blutdrucksteigernden und blutdrucksenkenden Wirkung von BAY VA 1470.
Arch. Pharmakol. 208, 348-360
- HSU, W.H. (1980): Sedative effect of Xylazine and its antagonism by α -adrenergic blocking agents.
The Pharmacologist, 22, 301
- HSU, W.H., LEE, P. und BETTS, D.M. (1981): Xylazin-induced mydriasis in rats and its antagonism by α -adrenergic blocking agents.
J. vet. Pharmacol. Therap. 4, 97-101
- KOSUCH, H. (1973): Untersuchungen mit Rompun^R (Xylazin) beim Schaf.
Diss. med. vet., Hannover
- KRONEBERG, G., OBERDORF, A., HOFFMEISTER, F. u.a. (1967):
Zur Pharmakologie von BAY VA 1470, eines Hemmstoffes adrenergischer und cholinergischer Neurone.
Arch. Pharm. exp. Path. 256, 257-280
- KUSCHINSKY, G. und WILLMANN, H. (1976): Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie.
Georg Thieme, Stuttgart
- LOWE, J.E. (1978): Xylazin, Pentazocine, Meperidine and Dipyrone for Relief of Balloon induced Equine Colic: A Double Blind Comparative Evaluation.
J. of Equine Medicine and Surgery 2, 286-291

- MANGELS, H. (1969): Untersuchungen über die sedierende, anästhetische und muskelrelaxierende Wirkung des Versuchspräparats BAY VA 1470 (Rompun^R) beim Rind.
Diss. med. vet., Berlin
- MINOIA, P., und MITOLO-CHIEPPA, D. (1976): Pharmacological and clinical properties of xylazine (in cow and rat).
Acta Medica Veterinaria 22, 63-71
- MITOLO-CHIEPPA, D. und MINOIA, P. (1975): Azione della Xilazina sulla Muscolatura uterina del bovino.
Att.Soc. Ital. Sci. Vet. 29, 362-364
- NOREISCH, W. (1973): Adrenozeptoren im Myometrium des Schweines.
Diss. med. vet., München
- ROSENBERGER, G., HEMPEL, E. und BAUMEISTER, M. (1968): Beitrag zur Wirkung und den Anwendungsmöglichkeiten des Präparates Rompun^R beim Rind.
Dtsch. tierärztl. Wschr. 75, 572-578
- SAGNER, G., HOFFMEISTER, F. und KRONEBERG, G. (1968): Pharmakologische Grundlagen eines neuartigen Präparates für die Analgesie, Sedation und Relaxation in der Veterinärmedizin (BAY VA 1470)
Dtsch. tierärztl. Wschr. 75, 565

- SCHMITT, H., FOURNADJIEV, G. und SCHMITT, H. (1970): Central and peripheral effects of BAY VA 1470 on Sympathetic system:
Europ. J. Pharmacol. 10, 230-238
- SCHMITT, H., LE DOUAREC, J.-C. und PETILLOT, N. (1974a): Antinociceptive effects of some α -sympathicomimetic agents.
Neuropharmacology 13, 289-294
- SCHMITT, H., LE DOUAREC, J.C. und PETILLOT, N. (1974b): Antagonism of the antinociceptive action of Xylazine, an α -sympathomimetic agent, by adrenoceptor and cholinceptor blocking agents.
Neuropharmacology 13, 295-303
- SCHULZE, H., WERNER, J. und BREUSTEDT, H. (1976): Unbefriedigende Ergebnisse bei der Immobilisation von Rehen mit Xylazin (Rompun^R-Bayer)
Prakt. Tierarzt 57, 833-835
- SEIFELNASR, E., SALEH, M. und SOLIMAN, F.A. (1974): In vivo investigations on the effect of Rompun on the rumen motility in sheep.
Vet. Med. Review 2, 158-165
- STEINER, S. (1980): Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus des Xylazin (Rompun^R).
Dis. med. vet., Berlin
- STICKROD, G. (1979): Ketamine/Xylazine anaesthesia in the pregnant rat.
J. Am. Vet. Med. Assoc. 175, 952-953

TREU, H. (1970): Klinische Prüfung von Rompun^R in der Gynäkologie und Geburtshilfe beim Rind.

Vet. Med. Nachr. 3, 277-278

VLACHOS, K., TSAKALOF, P. (1972): Use of Rompun^R (Xylazin) as a neuroplegic for various surgical operations on the genital organs of ruminants.

Dt. TÄ. Wschr. 14, 346-348

WITTRE, G., BAYER, A. und SEEFELD, H. (1973): Effects of Xylazine on the circulation and ruminal motility in cattle.

Berliner u. Münchner TA Wschr. 86, 10, 181-185

ZWIETEN, P.A. van (1975): Antihypertensive drugs with a central mode of action.

Verlag Karger, Basel

LEBENS-LAU-F

Ich, Siegfried Aldenhoff, wurde am 18.8.1951 als drittes Kind des Kammersängers Bernd Aldenhoff und seiner Ehefrau Christa, geb. Wiese, in Bayreuth geboren.

1957 - 1961	Besuch der Volksschule in München-Oberföhring und Baldham bei München
20.6.1970	Humanistisches Abitur am Wilhelmsgymnasium in München
Juli 1970	Anerkennung als Kriegsdienstverweigerer
1970 - 1976	Studium der Biologie an der Universität München
1976 - 1981	Studium der Tiermedizin an der Universität München
Februar 1982	Approbation als Tierarzt
April 1982	Beginn der Arbeiten zu der vorliegenden Dissertation unter Leitung von Prof. Dr. M. Rüsse
Juli 1982	Anstellung als vollbeschäftigte wissenschaftliche Hilfskraft an der Gynäkologischen und Ambulatorischen Tierklinik der Universität München, Lehrstuhl Prof. Dr. M. Rüsse

An dieser Stelle danke ich Herrn Prof. Dr. M. Rüsse sehr herzlich für die Überlassung des Themas und die jederzeit gewährte freundliche Unterstützung.

Herrn Prof. Dr. Osterkorn danke ich für seine Hilfe bei der Durchführung der statistischen Berechnungen.

Mein Dank gilt ferner Frau K. Hietzig für die Anfertigung der Diagramme und den Mitarbeitern an der Klinik für ihre Hilfsbereitschaft.

